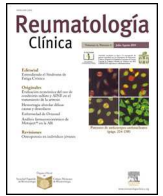




Reumatología Clínica

www.reumatologiainclinica.org



Original

Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte II



Miguel Ángel Saavedra Salinas^{a,*}, Antonio Barrera Cruz^b, Antonio Rafael Cabral Castañeda^c, Luis Javier Jara Quezada^d, C. Alejandro Arce-Salinas^e, José Álvarez Nemegeyi^f, Antonio Fraga Mouret^g, Javier Orozco Alcalá^h, Mario Salazar Páramoⁱ, Claudia Verónica Cruz Reyes^j, Lilia Andrade Ortega^k, Olga Lidia Vera Lastra^l, Claudia Mendoza Pinto^m, Antonio Sánchez Gonzálezⁿ, Polita del Rocío Cruz Cruzⁿ, Sara Morales Hernández^o, Margarita Portela Hernández^p, Mario Pérez Cristóbal^p, Gabriela Medina García^q, Noé Hernández Romero^r, María del Carmen Velarde Ochoa^s, José Eduardo Navarro Zarza^t, Verónica Portillo Díaz^u, Angélica Vargas Guerrero^v, María Victoria Goycochea Robles^w, José Luis García Figueroa^x, Eduardo Barreira Mercado^y y Mary Carmen Amigo Castañeda^z

^a Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, CMN La Raza, IMSS, UNAM, México, Distrito Federal, México

^b División de Excelencia Clínica, Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, IMSS, México, Distrito Federal, México

^c Ciencias Médicas F, Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, Distrito Federal, México

^d Dirección de Educación e Investigación, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, CMN La Raza, IMSS, UNAM, México, Distrito Federal, México

^e División de Medicina Interna, Hospital Central Sur de Pemex, México, Distrito Federal, México

^f Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac-Mayab, Mérida, Yucatán, México

^g Dirección de Educación e Investigación, Secretaría de Salud del Distrito Federal, UNAM, México, Distrito Federal, México

^h Clínica de Reumatología, Escuela de Medicina, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

ⁱ División de Investigación en Salud, UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^j Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, CMN La Raza, IMSS, México, Distrito Federal, México

^k Departamento de Reumatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, UNAM, México, Distrito Federal, México

^l Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS, UNAM, México, Distrito Federal, México

^m Unidad de Investigación Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital General Regional No. 36-CIBIOR, Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad de Posgrado, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla, México

ⁿ División de Atención Ginecoobstétrica y Perinatal de la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS, México, Distrito Federal, México

^o Departamento de Perinatología, Hospital Gineco-Obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, UMAE, CMN La Raza, México, Distrito Federal, México

^p Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS, México, Distrito Federal, México

^q Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS, México, Distrito Federal, México

^r Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Gineco-Obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, UMAE, CMN La Raza, México, Distrito Federal, México

^s Departamento de Reumatología e Inmunología Clínica, Hospital General de Zona No. 46, IMSS, Villahermosa, Tabasco, México

^t Hospital General de Chilpancingo Dr. Raymundo Abarca Alarcón, Chilpancingo, Guerrero, México

^u Departamento de Medicina Interna, UMAE HGO 4, IMSS, México, Distrito Federal, México

^v Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, Distrito Federal, México

^w Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital Regional Dr. Carlos Mcgregor Sánchez Navarro, IMSS, México, Distrito Federal, México

^x Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, México

^y Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro y Universidad del Valle de México. Querétaro, Qro., México

^z Reumatología, Centro Médico ABC, México, Distrito Federal, México

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miansaavsa@gmail.com (M.Á. Saavedra Salinas).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de octubre de 2014

Aceptado el 12 de diciembre de 2014

On-line el 13 de febrero de 2015

Palabras clave:

Guía de práctica clínica

Embarazo

Artritis reumatoide

Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos

Fármacos antirreumáticos

Lactancia

R E S U M E N

Antecedentes: El embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes se asocia a diversas complicaciones materno-fetales. El desarrollo de guías de práctica clínica con la mejor evidencia científica disponible puede ayudar a homogeneizar la atención en estas pacientes.

Objetivos: Proporcionar recomendaciones respecto al control prenatal, el tratamiento y el seguimiento más efectivo de la mujer embarazada con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (AR) y síndrome por anticuerpos antifosfolípidos (SAF).

Metodología: Para la elaboración de las recomendaciones se conformaron grupos nominales de expertos y se realizaron consensos formales, búsqueda sistematizada de la información, elaboración de preguntas clínicas, elaboración y calificación de las recomendaciones, fase de validación interna por pares y validación externa del documento final teniendo en cuenta los criterios de calidad del instrumento AGREE II.

Resultados: Los grupos de trabajo contestaron las 37 preguntas relacionadas con la atención materno-fetal en lupus eritematoso sistémico, AR y SAF, así como de fármacos antirreumáticos durante el embarazo y lactancia. Las recomendaciones fueron discutidas e integradas en un manuscrito final y se elaboraron los algoritmos correspondientes. En esta segunda parte se presentan las recomendaciones para mujeres embarazadas con AR, SAF y el uso de fármacos antirreumáticos durante el embarazo y lactancia.

Conclusiones: La guía mexicana de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con AR y SAF integra la mejor evidencia disponible para el tratamiento y el seguimiento de estas pacientes.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases of the Mexican College of Rheumatology. Part II

A B S T R A C T

Background: Pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases is associated with several maternal and fetal complications. The development of clinical practice guidelines with the best available scientific evidence may help standardize the care of these patients.

Objectives: To provide recommendations regarding prenatal care, treatment, and a more effective monitoring of pregnancy in women with lupus erythematosus, rheumatoid arthritis (RA) and antiphospholipid syndrome (APS).

Methodology: Nominal panels were formed for consensus, systematic search of information, development of clinical questions, processing and staging of recommendations, internal validation by peers and external validation of the final document. The quality criteria of the AGREE II instrument were followed.

Results: The panels answered 37 questions related to maternal and fetal care in lupus erythematosus, RA and APS, as well as for use of antirheumatic drugs during pregnancy and lactation. The recommendations were discussed and integrated into a final manuscript. Finally, the corresponding algorithms were developed. In this second part, the recommendations for pregnant women with RA, APS and the use of antirheumatic drugs during pregnancy and lactation are presented.

Conclusions: We believe that the Mexican clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with RA and APS integrate the best available evidence for the treatment and follow-up of patients with these conditions.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

A continuación se presenta la segunda parte de las Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología, que fueron divididas en dos partes. Para el desarrollo y metodología de las mismas debe consultarse la primera parte.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada fundamentalmente por inflamación y proliferación destructiva de la membrana sinovial de origen autoinmune. La frecuencia de la AR se incrementa con la edad, pero tiende a afectar a mujeres desde su etapa reproductiva.

En la mujer con AR, ¿cuál es el efecto de la enfermedad y su tratamiento sobre la fertilidad y la fecundidad?

En mujeres con AR no se ha evidenciado efecto en la tasa de fertilidad. En México se identificó una tasa de infertilidad

secundaria en mujeres con AR, igual a la reportada en población general (20%)^{1,2}. [NE III] En un estudio de casos y controles no se encontró diferencia en la incidencia anual de embarazos en mujeres con AR en comparación con la paridad de mujeres sin AR¹. [NE III] En la evaluación integral de las mujeres con AR se debe considerar la historia gineco-obstétrica¹. [GR C]

- En las pacientes con AR es importante identificar los antecedentes gineco-obstétricos y evaluar en particular la paridad. [PBP]

En la mujer con AR, ¿cuáles son las opciones de anticoncepción más eficaces?

El uso de un método de barrera debe acompañarse de un espermicida para disminuir el riesgo de embarazo. El dispositivo intrauterino (DIU) es un método eficaz en un 95% de los casos. La píldora del día siguiente es eficaz en el 99% de los casos³. [NE

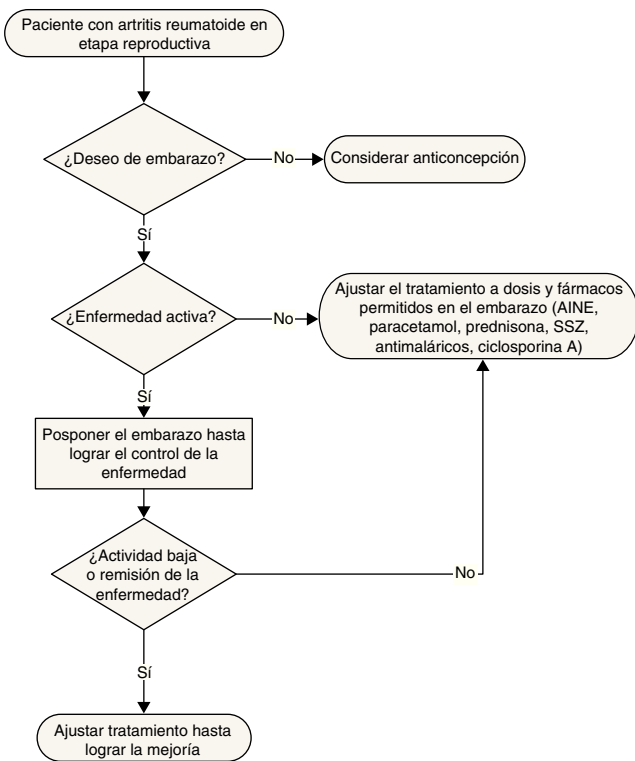


Figura 1. Algoritmo de manejo en pacientes con artritis reumatoide.

III) Los anticonceptivos con estrógenos y los anticonceptivos con progestágenos solos son eficaces en el 95% de mujeres con AR. Los primeros disminuyen los efectos secundarios de la progestona. Cuando se utilizan con diafragma y tapón cervical su eficacia alcanza el 98%. [NE III] Los métodos anticonceptivos a base de progestágenos solos, disponibles para administración oral, inyectable o en forma de implantes subcutáneos no parecen estar asociados a recaídas de la enfermedad, ni a exceso en el riesgo de trombosis en pacientes con AR³. [NE III] Los tres principales tipos de anticoncepción recomendados en las mujeres con AR son los métodos de barrera, los anticonceptivos orales con progestágenos solos y el dispositivo intrauterino³. [GR C] El implante de tres años, es una opción eficaz para las mujeres con AR. El dispositivo intrauterino es otra opción para uso a largo plazo hasta por cinco años. La píldora del día siguiente puede ser utilizada en pacientes con AR³. [GR C]

- De acuerdo al contexto clínico y terapéutico, debe ofrecerse orientación sobre anticoncepción, y de acuerdo al caso y preferencias, indicar el mejor método anticonceptivo en todas las pacientes con AR en edad reproductiva (fig. 1). [PBP]

En la mujer con AR, ¿cuáles son las opciones de anticoncepción más seguras?

El uso de los diferentes métodos anticonceptivos, incluidos los métodos de barrera, DIU, implante subcutáneo, los orales a base de progestágenos solos y los que contienen estrógenos no se asocia a un incremento en la tasa de complicaciones, ni del riesgo de recaídas de la enfermedad^{3,4}. [NE III] La tasa de expulsión de DIU después de los primeros 20 días de su aplicación es de 5%. La tasa de permanencia en el método después de un año es del 80%^{3,4}. [NE III] Los diferentes métodos anticonceptivos pueden ser usados por las mujeres con AR, ya que su perfil de seguridad es similar al de las mujeres sin la enfermedad^{3,4}. [GR C]

- El método de anticoncepción debe ser elegido por consenso entre la paciente con AR y su médico tratante, de acuerdo a preferencias, deseos y perfil de seguridad del caso específico. [PBP]

En la mujer con AR, ¿cuál es la frecuencia de mejoría o recaída de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio?

Un estudio prospectivo de 84 mujeres embarazadas con AR mostró una mejoría de la actividad de la enfermedad (evaluada por DAS28) durante el embarazo, con un incremento de la intensidad de la actividad en el posparto ($p=0,035$)⁵. [NE IIB] La remisión completa de la enfermedad se alcanza principalmente en el tercer trimestre del embarazo, sin embargo, del 57 al 80% de las pacientes presentan mejoría desde el primer trimestre⁶. [NE IV] En el periodo posparto existe un incremento transitorio en el riesgo de desarrollar AR, o de exacerbación de la misma, principalmente en los primeros 3 a 12 meses⁷. [NE IIB] Algunos estudios han reportado mejoría de la actividad de la enfermedad en pacientes con AR durante el embarazo (entre el 54 y 83%)^{8,9}. [NE III] El embarazo en mujeres con AR no está contraindicado, la probabilidad de mejoría clínica de la enfermedad es alta en un porcentaje considerable de pacientes⁵⁻⁹. [GR B/C] Durante el puerperio se recomienda vigilar de forma estrecha la evolución clínica de la enfermedad para detectar las exacerbaciones y realizar los ajustes terapéuticos necesarios⁷. [GR B]

- La AR es una enfermedad que no contraindica el embarazo. Las pacientes deben de recibir el consejo médico necesario y estar conscientes de que aun cuando es altamente probable que en el embarazo exista una mejoría de la enfermedad, en el puerperio es probable la exacerbación de la AR. [PBP]

En la mujer con AR, ¿cuáles son los factores asociados a mejoría o recaída de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio?

La regulación en la respuesta inmune celular durante el embarazo es uno de los factores propuestos que explican la mejoría clínica del dolor articular, la artritis y la rigidez articular matutina en las pacientes con AR y embarazo¹⁰. [NE IIA] El equilibrio en el perfil de citocinas Th1-Th2 en el embarazo cambia a favor de Th2, inmunidad humoral, lo cual induce la presencia de citocinas con efecto antiinflamatorio; este es otro de los mecanismos estudiados y que intervienen en la mejoría clínica en pacientes con AR y embarazo¹¹. [NE IIA] La disparidad del HLA entre la madre y el feto es otro de los mecanismos implicados en la mejoría de la actividad clínica de la AR en mujeres embarazadas¹². [NE IIA] En el posparto existe un incremento en el riesgo de presentar AR o de que se presente una exacerbación; existen 3 probables explicaciones: el microquimerismo, en relación con el papel de la persistencia de células fetales en la circulación materna seguido del desarrollo de la enfermedad (AR), el efecto de la paridad y el papel de la lactancia¹³. [NE IIA]

- Los mecanismos implicados en la mejoría clínica de la AR durante el embarazo y la exacerbación durante el posparto están parcialmente explicados y deben de extrapolarse a nuestra práctica clínica diaria. [PBP]

En la mujer con AR y embarazo, ¿cuál es el mejor instrumento para evaluar la actividad de la enfermedad?

La aplicación del instrumento DAS28 en mujeres con embarazo normal resulta en adiciones espurias al puntaje global que se han estimado en 0,22 para la evaluación global de la salud, de 0,25 para la PCR y de 1,1 para la VSG¹⁴. [NE IIB] De las 4 variantes del instrumento DAS28, la que se realiza con PCR y sin el componente global de evaluación de la salud es la que correlaciona más

estrechamente con el estado real de actividad clínica de la AR durante el embarazo¹⁴. [NE IIB] En la mujer embarazada con AR se recomienda el uso del instrumento DAS28 PCR sin el componente global de salud para la evaluación del estado clínico de actividad de la enfermedad¹⁴. [GR B]

- La valoración clínica de una mujer embarazada con AR debe incluir al menos cuantificación del número de articulaciones dolorosas e inflamadas, PCR e idealmente, de las escalas de evaluación funcional y del grado de actividad de la enfermedad. [PBP]

En la mujer con AR y embarazo, ¿cuál es el efecto de la gestación sobre los instrumentos clínicos de evaluación funcional?

El embarazo por sí mismo resulta en un efecto aditivo espurio en la calificación del instrumento funcional HAQ, con una mediana estimada en 0,5 durante el tercer trimestre¹⁴. [NE IIB] Hasta que no se disponga de variantes adaptadas específicamente para el caso, en la mujer embarazada con AR, se recomienda tomar con precaución los resultados de la calificación HAQ, ya que esta puede estar sobrestimada, especialmente durante el tercer trimestre de la gestación¹⁴. [GR B]

En la mujer embarazada con AR, ¿cuál es el efecto predictivo de los anticuerpos (factor reumatoide y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados) sobre la actividad de la enfermedad?

La negatividad simultánea para factor reumatoide (FR) y anticuerpos a péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC) al inicio del embarazo se asocia a mayor probabilidad de mejoría espontánea de la enfermedad durante el embarazo (75 vs. 39%, $p=0,01$)¹⁵. [NE IIB] En pacientes con AR activa al inicio del embarazo, se recomienda la determinación de factor reumatoide y anti-PCC, ya que la seronegatividad para ambos predice mejoría espontánea de la enfermedad¹⁵. [GR B]

- Es importante el conocimiento del estado de positividad al FR y los anti-PCC al inicio del embarazo de una mujer con AR, ya que permite pronosticar el curso de la actividad clínica de la enfermedad durante la gestación. [PBP]

En la mujer con AR seropositiva a FR y anti-PCC, los niveles séricos de estos anticuerpos no se modifican con respecto a los niveles preconceptionales y no se asocian a cambios en el estado de actividad clínica de la enfermedad¹⁵. [NE IIB] No se recomienda la determinación seriada de los niveles de FR y anti-PCC durante el embarazo de mujeres con AR debido a que sus niveles no cambian con respecto al estado preconceptional, permanecen estables durante el curso de la gestación y no se asocian con cambios en la actividad clínica de la enfermedad¹⁵. [GR B]

- No es necesaria la determinación seriada de los niveles de FR y anti-PCC durante el embarazo de una mujer con AR. [PBP]

En la mujer embarazada con AR, ¿cuál es la influencia de la actividad de la enfermedad sobre el desenlace fetal?

En la mujer embarazada con AR activa se ha observado aumento en el riesgo de bajo peso al nacer (OR 1,47; IC 95% 1,22-1,78), de productos de talla baja para la edad gestacional (OR 1,20; IC 95% 1,05-138), de preeclampsia (OR 2,22; IC 95% 1,59-3,11) y de nacimiento por cesárea (OR 1,19; IC 95% 1,07-1,31)¹⁶. [NE IIB] En los productos nacidos de pacientes con AR usuarias de prednisona, la edad gestacional fue significativamente más baja (38,8 SDG vs. 39,9 SDG; $p=0,001$) y se observaron más frecuentemente partos pretérmino (8,6 vs. 6,2%; $p=0,004$) en comparación con los productos

Tabla 1

Clasificación de los medicamentos durante el embarazo, según la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA)

Categoría en el embarazo	Descripción
A	Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo, sin embargo, no existe evidencia de riesgo en los últimos trimestres
B	Los estudios en la reproducción en animales no han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados hechos en mujeres embarazadas o animales que hayan mostrado un efecto adverso
C	Estudios en reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados y bien controlados en seres humanos, sin embargo, los beneficios potenciales permiten utilizar el fármaco en mujeres embarazadas a pesar de sus riesgos potenciales
D	Existe evidencia de riesgo para el feto basada en datos de investigación, datos poscomercialización, registros de reacciones adversas o estudios en humanos, aunque los beneficios potenciales de su uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos probables
X	Los estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales y/o existe evidencia de riesgo al feto humano basado en los registros de reacciones adversas derivados de experiencias investigativas o mercadológicas y existen riesgos implicados al usarse el fármaco en mujeres embarazadas que claramente sobrepasan los beneficios potenciales. El uso del producto farmacéutico está contraindicado en aquellas mujeres que están o que pueden quedar embarazadas

nacidos de mujeres de la población general¹⁷. [NE IIB] En la mujer con AR se ha observado un mayor riesgo de embarazos pretérmino (9,2 vs. 6,2%), mayor frecuencia de bajo peso al nacer (5,9 vs. 3,6%) y de óbitos (0,9 vs. 0,4%) que en la población general¹⁸. [NE IIB] Debido a que parece haber un incremento en el riesgo perinatal, en especial si hay enfermedad activa, se recomienda un control adecuada de la AR antes de planear un embarazo¹⁶. [GR B]

- En las mujeres con AR que desean un embarazo, es importante el adecuado control de la enfermedad, a fin de poder emitir consejo médico sobre si un embarazo es pertinente o no (fig. 1). [PBP]

En la mujer embarazada con AR, ¿cuáles son las opciones de tratamiento más seguras para el manejo de una reactivación de la enfermedad?

En modelos animales, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a dosis suprafarmacológicas son teratogénicos si se administran en las etapas iniciales de la gestación¹⁹. [NE IV] En modelos animales y en humanos, los AINE administrados durante las etapas tardías de la gestación pueden producir cierre prematuro del conducto arterioso en el producto e hipertensión arterial pulmonar¹⁹. [NE IV] No se han descrito efectos graves de los glucocorticoides cuando son usados en dosis medias o bajas durante el embarazo¹⁹. [NE IV] La prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona no atraviesan la barrera placentaria¹⁹. [NE IV] Hay información contradictoria con respecto al riesgo de malformaciones congénitas y pérdida gestacional en mujeres con AR que se expusieron a metotrexato de manera inadvertida durante el curso de un embarazo. Una revisión sistemática expuesta al sesgo de publicación no encontró incremento del riesgo, en tanto que una encuesta postal reportó malformaciones congénitas en mujeres con AR embarazadas expuestas a FARME solo en aquellas expuestas inadvertidamente a metotrexato^{20,21}. [NE III] El metotrexato y la leflunomida están clasificados como fármacos de categoría X (tabla 1) en la clasificación de la Food and Drug Administration

Tabla 2
Agentes anti-TNF y su categoría farmacológica en el embarazo

Fármaco	Categoría en el embarazo (según la FDA)	Vida media estimada
Infliximab	B	9 a 10 días
Etanercept	B	3 días
Adalimumab	B	10 a 13 días
Certolizumab	B	14 días
Golimumab	B	7 a 20 días

FDA: Food and Drug Administration.

(FDA) sobre la teratogenicidad de los fármacos²². [NE IV] La hidroxiquina y la sulfasalazina no se asocian a incremento en la tasa de abortos espontáneos, muertes fetales o perinatales, parto pretérmino o defectos al nacimiento^{22,23}. [NE IV] Los antagonistas del factor de necrosis tumoral, están clasificados como fármacos de categoría B por la FDA (tabla 2)²⁴. [NE IV] El rituximab y el tocilizumab están clasificados como fármacos de categoría C por la FDA (tabla 2)²⁴. [NE IV] En general, aún no se dispone de suficiente evidencia sobre la seguridad de los FARME biológicos durante el embarazo²⁴. [NE IV] Se recomienda evitar en lo posible el uso de AINE durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre, por el riesgo de teratogenicidad y en el último trimestre por el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso y complicaciones obstétricas, como disfunción contráctil del útero o sangrado obstructivo anormal²⁵. [GR D] Los glucocorticoides en dosis bajas/medias (10-20 mg/día de prednisona o su equivalente), específicamente la prednisona, la prednisolona o la metilprednisolona son los medicamentos de elección para el control sintomático de las reactivaciones moderadas a graves durante la gestación de las pacientes con AR²². [GR D] La hidroxiquina y/o la sulfasalazina son los únicos medicamentos, que por su seguridad demostrada, constituyen FARME recomendables como terapia de inicio o de mantenimiento durante el embarazo en pacientes con AR^{22,26}. [GR D] El metotrexato y la leflunomida están contraindicados durante el embarazo, deben ser suspendidos inmediatamente apenas se detecte su concurrencia inesperada^{19,22,25}. [GR D] Debido a que las evidencias actuales sobre su seguridad son aún limitadas, no se recomienda el uso de los FARME biológicos durante el embarazo. En caso de embarazo durante el tratamiento con terapia biológica se suspenderá el tratamiento^{24,27,28}. [GR D]

- Las mujeres con AR en edad fértil, en especial las que tengan deseo presente o futuro de embarazarse, deben recibir información sobre el mejor tiempo para búsqueda del embarazo, las características de la necesidad y la temporalidad de la anticoncepción, el riesgo materno y fetal en caso de embarazo inesperado, el riesgo de recaída o mejoría de la AR durante el embarazo y el puerperio, así como la eficacia y la seguridad de los medicamentos, en especial de los FARME durante la gestación y el período de lactancia (fig. 1). [PBP]

En la mujer con AR que está lactando, ¿cuál es el efecto sobre la actividad de la enfermedad?

La lactancia en el periodo posparto puede exacerbar la enfermedad en las pacientes con AR, debido al aumento de la prolactina, hormona cuyo papel inductor de autoinmunidad y proinflamatorio han sido demostrados²⁹. [NE IIb] La recomendación es no contraindicar la lactancia en mujeres con AR, siempre y cuando no requieran medicamentos que sean incompatibles con la lactancia; es recomendable explicar el riesgo de exacerbación de la enfermedad a la paciente²⁹. [GR B]

- La lactancia puede permitirse en pacientes con AR, siempre y cuando el tratamiento que reciben no contraindique la misma. La

probabilidad de exacerbación de la enfermedad se debe exponer a las pacientes para tomar una decisión conjunta. [PBP]

Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos

El síndrome por anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y manifestaciones clínicas asociadas tales como trombosis arterial, trombosis venosa y/o complicaciones obstétricas, especialmente pérdidas recurrentes de la gestación³⁰.

En la mujer con SAF, ¿cuáles son las opciones de anticoncepción más seguras?

Los anticonceptivos orales combinados, los parches e implantes transdérmicos, el anillo vaginal, así como los anticonceptivos inyectables mensuales, bimensuales y trimestrales, están contraindicados en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y anticuerpos antifosfolípidos (aFL) positivos^{31,32}. [NE Ib] No hay información directa obtenida de pacientes con SAF primario o secundario a LES; deben seguirse entonces las mismas recomendaciones que las de los pacientes con LES y aFL positivos. Por lo que en la mujer con SAF no se recomiendan los anticonceptivos orales combinados, los parches e implantes transdérmicos, el anillo vaginal, ni los anticonceptivos inyectables mensuales, bimensuales y trimestrales^{31,32}. [GR A] En la mujer con SAF el DIU liberador de cobre es un método seguro. El DIU liberador de levonorgestrel puede usarse en casos individuales y bajo estrecha supervisión médica^{31,32}. [GR A]

En la mujer con SAF, ¿cuáles son las acciones y procedimientos que se deben implementar durante el control prenatal?

La hipertensión y la hipertensión arterial pulmonar durante el embarazo se asocian a diversas complicaciones materno-fetales tales como muerte materna y pérdidas de la gestación^{33,34}. [NE IIa/III] Se sugiere evitar el embarazo en las mujeres con SAF secundario con historia de trombosis en los últimos 6 meses, HAP, HTA descontrolada o historia de HELLP o preeclampsia grave³⁵. [GR D] Durante el planeamiento del embarazo, se recomienda realizar perfil de aFL y consejo preconcepcional sobre los riesgos de complicaciones del embarazo (fig. 2)³⁵. [GR D] El US Doppler a partir del segundo trimestre de la gestación puede ser útil como predictor de preeclampsia e insuficiencia placentaria en pacientes con SAF primario o secundario a LES³⁶. [NE III] En la mujer embarazada con SAF, es útil realizar US Doppler de arteria uterina y umbilical a partir del segundo trimestre y mensual como predictor de preeclampsia e insuficiencia placentaria³⁶. [GR C] En las mujeres embarazadas con SAF se sugiere realizar visitas prenatales cada 2 semanas hasta la mitad de la gestación y luego semanalmente para detección temprana de proteinuria, trombocitopenia, control de la TA y US obstétrico y flujometría³⁷. [GR D]

En la mujer embarazada con SAF, ¿cuáles son los factores de riesgo para desarrollar preeclampsia?

El riesgo relativo (RR) de preeclampsia en portadoras de aFL es de 9,72 (IC95 4,34-21,75). Otros factores de riesgo en la población general a considerar son historia previa de preeclampsia (RR 7,19), diabetes preexistente (RR 3,56), embarazos múltiples (RR 2,92), nuliparidad (RR 2,91), historia familiar (RR 2,9), TAD elevada (≥ 80 mmHg) al inicio del embarazo (RR 1,38), IMC elevado antes del embarazo (RR 2,47) y edad materna ≥ 40 años (RR 1,96)³⁸. [NE Ia]

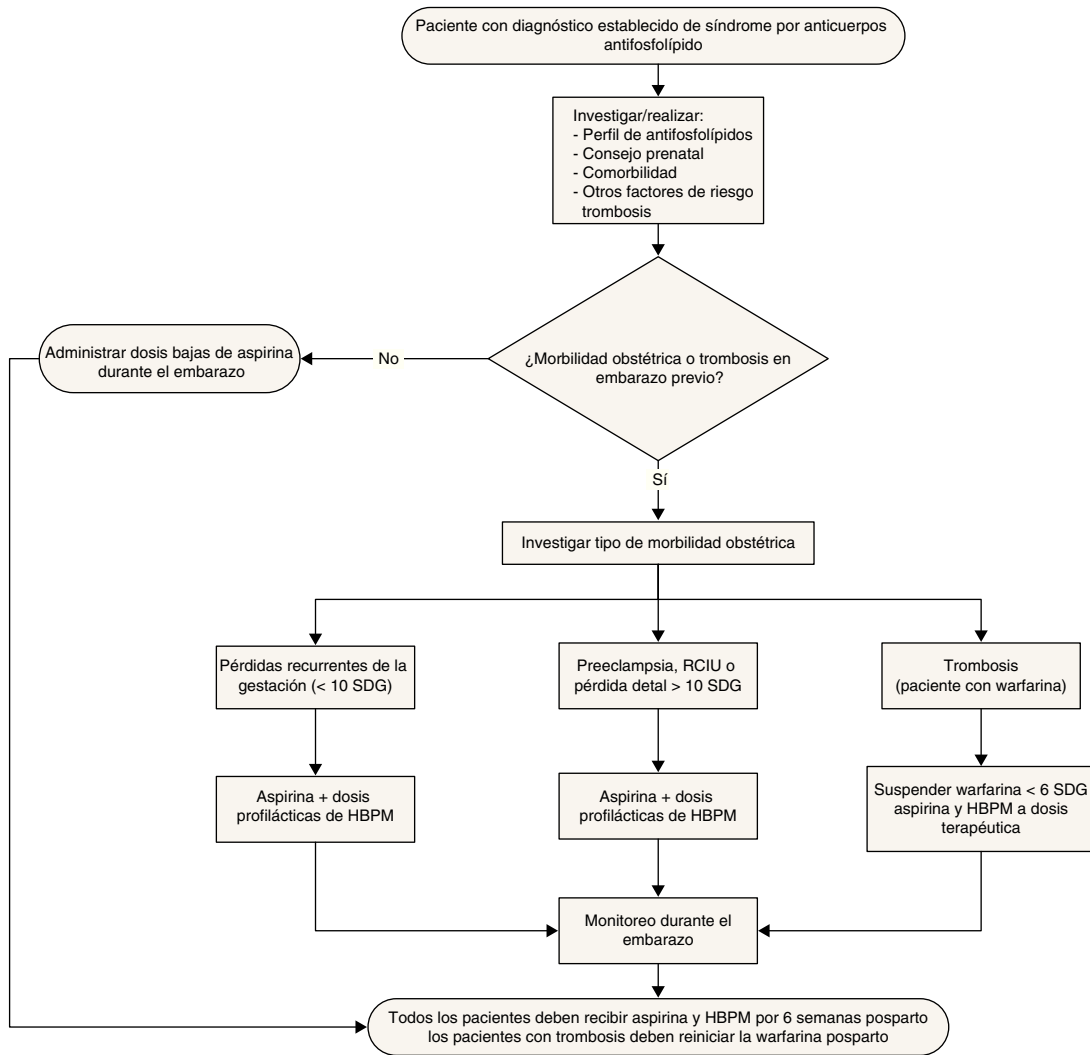


Figura 2. Algoritmo de manejo en pacientes con síndrome por anticuerpos antifosfolípido.

En la mujer embarazada con SAF, con antecedente de 3 o más pérdidas tempranas (≤ 10 SDG) sin antecedente de trombotosis previa ¿cuáles son las opciones de tratamiento de mayor eficacia (fig. 2)?

La terapia combinada de aspirina a dosis bajas (81-100 mgs/diarios) más heparina a dosis profilácticas (no fraccionada 5000 UI c/12 h o heparina de bajo peso molecular), es más eficaz comparado con aspirina a dosis bajas sola para reducir la tasa de pérdida gestacional ($> 50\%$)^{38,39}. [NE Ia] En un metaanálisis de 5 estudios (334 pacientes con pérdidas recurrentes de la gestación con aFL positivos) se encontró una tasa de nacidos vivos de 74,2 vs. 55,8% con heparina a dosis profilácticas más aspirina a dosis bajas vs. aspirina sola a dosis bajas, respectivamente⁴⁰. [NE Ia] El tratamiento con heparina a dosis profilácticas debe iniciarse posterior a confirmarse el embarazo y continuarlo durante todo el período gestacional^{39,40}. [GR A] El efecto de añadir prednisona en mujeres embarazadas con SAF no ha demostrado ser superior al régimen aspirina y/o heparina y sí incrementa el riesgo de complicaciones (hipertensión arterial, diabetes gestacional, prematuridad)⁴¹. [NE Ib] En una serie de 23 embarazos de mujeres con pérdidas gestacionales relacionadas con aFL refractarias a tratamiento, la adición de 10 mg de prednisolona durante el primer trimestre al régimen de dosis bajas de aspirina más heparina mejoró la tasa de nacidos vivos (de un histórico de 4 a 61%) pero

con un riesgo alto de complicaciones materno-fetales⁴². [NE III] No se recomienda añadir de manera sistemática prednisona al tratamiento convencional de SAF en mujeres embarazadas⁴¹. [GR A] El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa no ha mostrado ser superior a heparina y aspirina a dosis bajas en mujeres con SAF y pérdidas gestacionales recurrentes, con una tasa de nacidos vivos de 39,5 vs. 72,5% ($p = 0,003$), respectivamente⁴³. [NE Ib] No se recomienda el uso sistemático de inmunoglobulina intravenosa en mujeres embarazadas con SAF⁴³. [GR A]

En la mujer embarazada con SAF, con antecedente de al menos una muerte fetal (> 10 SDG) o parto pretérmino (< 34 SDG) debido a preeclampsia grave o insuficiencia placentaria sin antecedente de trombotosis previa ¿cuáles son las opciones de tratamiento de mayor eficacia (fig. 2)?

La terapia combinada de aspirina a dosis bajas más heparina no fraccionada en dosis profilácticas (5000 UI c/12 h) o heparina de bajo peso molecular es más eficaz comparado con aspirina sola a dosis bajas para reducir la pérdida gestacional ($> 50\%$)^{39,40}. [NE Ia] El tratamiento con heparina se debe iniciar posterior a la confirmación del embarazo y utilizarse durante todo el período gestacional^{39,40}. [GR A]

En la mujer embarazada con SAF, con antecedente de trombosis previa independientemente de su historia obstétrica, ¿cuáles son las opciones de tratamiento de mayor eficacia (fig. 2)?

Las pacientes embarazadas con SAF e historia de trombosis previa han sido excluidas sistemáticamente de los ensayos clínicos controlados³⁵. [NE IV] En las mujeres embarazadas con SAF y antecedente previo de trombosis, se recomienda el régimen terapéutico (trombopprofilaxis secundaria) con dosis bajas de aspirina más heparina de bajo peso molecular con dosis de anticoagulación (p. ej. enoxaparina 1 mg/kg SC o dalteparina 100 U/kg, SC c/12 horas o enoxaparina 1,5 mg/kg/día SC o dalteparina 200 U/kg/día SC^{35,44}. [GR D] Se recomienda agregar al tratamiento calcio suplementario y vitamina D, para disminuir el riesgo de osteopenia³⁵. [GR D] Los nuevos anticoagulantes orales como dabigatran, rivaroxaban o apixaban no están recomendados durante el embarazo⁴⁵. [GR D]

En la mujer embarazada con SAF, ¿qué influencia tienen los anticuerpos antifosfolípidos en el curso clínico y en la decisión terapéutica?

Los aFL pueden asociarse con pérdida fetal recurrente. El anticoagulante lúpico ha sido asociado a preeclampsia (OR 2,34, IC 95%: 1,18-4,64), retardo en crecimiento intrauterino (OR 4,65, IC 95% 1,29-16,71) y pérdida fetal tardía (OR 4,73, IC 95% 1,08-20,81)⁴⁶. [NE Ia] Las anticardiolipinas han sido asociadas a preeclampsia (OR 1,52, IC 95% 1,05-2,20) y pérdida fetal tardía (OR 4,29, IC 95% 1,34-13,68)⁴⁶. [NE Ia] Los anticuerpos anti-B²GP1 han sido asociados a preeclampsia (OR 19,14, IC 95% 6,34-57,7), retardo en el crecimiento intrauterino (OR 20,03, IC 95% 4,59-87,43) y pérdida fetal tardía (OR 43,46, IC 95% 1,21-456)⁴⁶. [NE Ia] El anticoagulante lúpico es predictor primario (RR 12,5, IC 95% 1,27-50,54) de resultado adverso en el embarazo después de 12 semanas de gestación⁴⁷. [NE IIb] No existen estudios clínicos controlados estratificados que hayan evaluado el tratamiento del embarazo de acuerdo al perfil de antifosfolípidos⁴⁸. [NE IV] En las mujeres con SAF y embarazo, el perfil de aFL determina un riesgo en el embarazo, no así el régimen de tratamiento⁴⁴. [GR D]

En la mujer con SAF, ¿cuáles son las opciones de tratamiento de mayor eficacia en el puerperio?

Durante las primeras 6 semanas posparto, la mujer tiene un riesgo elevado de presentar tromboembolismo venoso⁴⁸. [NE Ia] En las mujeres con SAF obstétrico se recomienda continuar con la administración de heparina de bajo peso molecular durante 6 a 12 semanas posparto y en aquellas pacientes con antecedente de trombosis previa iniciar la administración de warfarina tan pronto se inicie la vía oral, siendo ambos fármacos seguros en la lactancia⁴⁹. [GR B]

En la mujer con SAF, ¿cuáles son las opciones de tratamiento periparto o pericésarea?

En las mujeres con SAF, se recomienda suspender el uso de heparina de bajo peso molecular 12 horas antes del procedimiento quirúrgico o al inicio del trabajo de parto y el uso de aspirina debe suspenderse al menos 7 días antes del procedimiento quirúrgico³⁵. [GR D]

En los hijos de madres con SAF, ¿cuáles son las acciones y procedimientos que se deben implementar durante el seguimiento neonatal?

En un seguimiento de hijos de madres con SAF a 5 años no se presentaron trombosis ni LES. Se ha reportado niños con

alteraciones de la conducta (autismo, trastorno de hiperactividad, trastorno de la alimentación con retraso en el lenguaje e hipotonía axial con retraso psicomotor)⁵⁰. [NE III] En los neonatos hijos de madres con SAF se recomienda el seguimiento posterior en busca de alteraciones de la conducta⁵⁰. [GR C] La trombosis perinatal en hijos de madres con SAF es un evento raro con desenlace fatal⁵¹. [NE IV] En los neonatos hijos de madres con SAF con manifestaciones clínicas se recomienda realizar el perfil de aPL⁵¹. [GR D]

Fármacos antirreumáticos

Planear el embarazo en una mujer con enfermedad reumática requiere de un análisis cuidadoso de los fármacos con el objeto de mantener controlada la enfermedad y minimizar los riesgos fetales. La información del uso de los fármacos durante el embarazo es limitada y deriva en gran medida de la exposición inadvertida de los mismos durante embarazos no planeados (tabla 1).

En la mujer embarazada con enfermedad autoinmune, ¿cuál es el riesgo fetal de la exposición a antiinflamatorios no esteroideos/analgésicos?

El uso de aspirina durante el primer trimestre del embarazo incrementa el riesgo de gastrosquisis en el recién nacido (OR 2,37, IC 95% 1,44-3,88)⁵². [NE Ia] El uso de AINE durante el primer trimestre del embarazo incrementa el riesgo de malformaciones cardíacas congénitas (OR 1,86)⁵³. [NE Ia] La exposición a AINE durante el tercer trimestre incrementa el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso⁵⁴. [NE III] Para evitar el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso, no se recomienda el uso de AINE a partir de la semana 32 de gestación⁵⁴. [GR C]

Un estudio de cohorte de base poblacional, concluyó que el uso prenatal de AINE incrementa en un 80% el riesgo de aborto (HR 1,8; IC 95% 1,0 a 3,2)⁵⁵. [NE III] El uso de AINE durante el tercer trimestre se asocia con disgenesia renal y oligohidramnios⁵⁶. [NE III] La administración de aspirina en dosis menor a 100 mg/día es segura durante el embarazo⁵⁷. [GR D] Todos los AINE, excepto la aspirina en dosis bajas, se deben suspender antes de las 32 semanas de gestación⁵⁷. [GR D]

En la mujer embarazada con enfermedad autoinmune, ¿cuál es el riesgo materno/fetal de la exposición a glucocorticoides para el tratamiento de la enfermedad?

Estudios de cohorte de base poblacional, no mostraron asociación significativa entre el uso de glucocorticoides no fluorados durante el embarazo y el desarrollo de malformaciones orofaciales (labio y paladar hendido)^{58,59}. [NE IIb] Se pueden emplear durante el embarazo glucocorticoides no fluorados en las dosis requeridas durante el embarazo para control de la enfermedad⁵⁸. [GR B]

En ensayos clínicos, la administración única de un curso de glucocorticoides fluorados en la mujer embarazada con amenaza de parto prematuro se asoció con una reducción significativa en las tasas de muerte neonatal, síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular⁶⁰. [NE Ia] En ensayos clínicos, la administración de múltiples cursos de glucocorticoides fluorados antes del nacimiento no se relacionó con mejoría en la morbimortalidad neonatal⁶¹. [NE Ia] En mujeres con riesgo de parto prematuro entre las semanas 24 y 34 de gestación, de ser necesario, se recomienda indicar un ciclo único de glucocorticoide fluorado prenatal⁶¹. [GR A] La exposición prenatal a glucocorticoides no se relaciona con la presencia de sepsis en el recién nacido⁶². [NE III] Cuando se requiera el uso de glucocorticoides para el tratamiento de la enfermedad autoinmune de la madre, se recomienda emplear prednisona, prednisolona o metilprednisolona a la menor dosis y tiempo posibles⁶². [GR C]

En la mujer embarazada que toma glucocorticoides durante el embarazo, los riesgos de desarrollar diabetes mellitus, hipertensión arterial y osteoporosis, son los mismos que los de las mujeres no embarazadas⁶³. [NE III] La mujer embarazada que requiere del uso crónico de glucocorticoides debe recibir las mismas medidas recomendadas para otras usuarias de estos fármacos, para la prevención de diabetes, sobrepeso, dislipidemia y osteoporosis⁶³. [GR C]

En la mujer embarazada con enfermedad autoinmune, ¿cuál es el riesgo fetal de la exposición a antimaláricos, azatioprina, sulfasalazina, ciclosporina A, leflunomida, ácido micofenólico, ciclofosfamida y metotrexato?

El uso de antimaláricos durante el embarazo no se relaciona con malformaciones congénitas, abortos espontáneos, muerte fetal ni prematuridad⁶⁴. [NE Ia] El uso de antimaláricos durante el embarazo en pacientes con LES se asocia con disminución en la actividad de la enfermedad, menor tasa de recaídas y permite disminuir la dosis de prednisona⁶⁵. [NE Ib] Durante el embarazo, es segura la administración de antimaláricos⁶⁴. [GR A]

No existe asociación significativa entre el uso de sulfasalazina y malformaciones congénitas, óbitos, abortos, partos prematuros o productos con bajo peso al nacer^{66,67}. [NE Ia] Los hallazgos de estudios observacionales, no documentan un incremento significativo en la prevalencia de malformaciones congénitas en los niños de las mujeres tratadas con sulfasalazina durante el embarazo^{68,69}. [NE III] El embarazo es seguro en las pacientes tratadas con sulfasalazina. Por su mecanismo de acción se recomienda suplementar con ácido fólico^{57,69}. [GR A]

El uso de azatioprina y 6-mercaptopurina en la concepción y el embarazo no se asocia a malformaciones congénitas o bajo peso al nacer, aunque sí con parto pretérmino⁷⁰. [NE Ia] La exposición de los hombres a tiopurinas en el momento de la concepción, no se asocia con malformaciones congénitas. [NE Ia] La azatioprina puede emplearse durante el embarazo para el control de la enfermedad autoinmune⁷¹. [GR A]

El uso de ciclosporina A durante el embarazo no se asocia con malformaciones congénitas, parto pretérmino o bajo peso al nacer⁷². [NE Ia] En caso necesario la ciclosporina A puede emplearse durante el embarazo⁷². [GR A]

En animales expuestos a leflunomida existe un alto riesgo de teratogenicidad y muerte embrionaria; sin embargo, estudios en humanos no han mostrado efectos teratogénicos^{57,73,74}. [NE III/IV] Un análisis prospectivo de 64 mujeres embarazadas con AR expuestas a leflunomida durante el primer trimestre (95% recibió colestiramina) no encontró diferencias en defectos estructurales mayores de los recién nacidos en comparación con mujeres no expuestas al fármaco o sanas (5,4 vs. 4,2%, $p=0,13$)⁷³. [NE IIb] No se recomienda el uso de leflunomida durante el embarazo^{57,75}. [GR D] Pacientes (hombres y mujeres) tratados con leflunomida que planeen un embarazo, deben suspender la leflunomida 2 años antes, o realizar protocolo de eliminación (colestiramina 8 g cada 8 h durante 11 días, midiendo niveles séricos y, de requerirlo, repetir el esquema de colestiramina)^{57,73-75}. [GR D]

La exposición materna a ácido micofenólico durante el primer trimestre del embarazo se asocia a incremento en pérdidas fetales y una embriopatía característica (microtia, labio y paladar hendido, braquidactilia e involucre de órganos como corazón, riñón y sistema nervioso central)^{76,77}. [NE IV] En caso de planear un embarazo, se recomienda suspender el ácido micofenólico tres meses antes de la concepción⁷⁶⁻⁷⁸. [GR D]

La administración de metotrexato durante el embarazo se asocia con incremento en la incidencia de abortos⁷⁹. [NE IV] El metotrexato es un fármaco teratogénico que se asocia con el síndrome aminopterina (retraso en el crecimiento intrauterino, hipoplasia del hueso

frontal, osificación anormal de cráneo, implantación baja de pabellones auriculares, micrognatia, anomalías en las extremidades y alteraciones cardíacas)⁵⁶. [NE IV] El uso de metotrexato está contraindicado durante el embarazo⁵⁶. [GR D] El metotrexato tiene una vida media prolongada y se deposita ampliamente en los tejidos hasta durante 4 meses⁶³. [NE IV] Debido a la prolongada vida media de metotrexato, se debe suspender su uso de 3 a 6 meses antes de la concepción⁷⁹. [GR D]

La ciclofosfamida se asocia con menopausia precoz, nuliparidad, falla ovárica prematura, alteración de la espermatogénesis y disminución en la frecuencia de embarazos⁸⁰. [NE IIb] La ciclofosfamida es gonadotóxica en hombres y mujeres. En la mujer depende de la dosis acumulada y la edad; mientras que en los hombres no hay un umbral de dosis acumulada⁵⁷. [NE IV] La administración de ciclofosfamida durante el primer trimestre del embarazo se asocia con embriopatía⁵⁷. [NE IV] No se debe emplear ciclofosfamida durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre^{57,63}. [GR D] En mujeres premenopáusicas sin paridad satisfecha se sugiere la preservación de la función ovárica con el uso de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina⁸¹. [GR D]

No existe un incremento en el riesgo de aborto y malformaciones congénitas con el uso de tacrolimus⁸². [NE III] La evidencia disponible indica que el tacrolimus puede ser empleado durante el embarazo⁸². [GR C]

En la mujer embarazada con enfermedad autoinmune, ¿cuál es el riesgo fetal de la exposición a fármacos biológicos (anti-TNF α , rituximab y otros) (tabla 2)?

En una revisión sistemática de la literatura de mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) expuestas a agentes bloqueadores del TNF α (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) se encontró que la tasa de abortos espontáneos y anomalías congénitas es similar a la población general o mujeres con EII no expuestas a estos fármacos⁸³. [NE Ib] Se ha sugerido un posible efecto causal de la exposición in-utero a antagonistas del TNF α (infliximab y etanercept) y la asociación VACTERL (alteraciones vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, traqueoesofágica, renal y alteraciones en extremidades) en una revisión de la base de datos de la FDA de los Estados Unidos²⁸. [NE III] En un estudio de base poblacional europea no se pudo confirmar la relación de los antagonistas del TNF α con la asociación VACTERL en mujeres con diversas enfermedades autoinmunes⁸⁴. [NE III] Recientemente, en un estudio prospectivo de 86 mujeres embarazadas (principalmente con AR e EII) expuestas (97,6% en el primer trimestre) a agentes bloqueadores del TNF α no se encontró un mayor riesgo de teratogenicidad en comparación con controles no expuestas y no se encontraron casos de asociación VATER/VACTERL⁸⁵. [NE IIb] No se recomienda el uso de agentes biológicos durante el embarazo, aunque valorando riesgo y beneficio, si la paciente ya los recibe, puede mantenerlos hasta la semana 20 de gestación⁸⁶⁻⁸⁸. [GR C]

Un análisis retrospectivo de 153 embarazos con exposición materna a rituximab encontró 21% de abortos, 90 nacidos vivos (76% a término) y 2% de anomalías congénitas⁸⁹. [NE III] La experiencia con el uso de rituximab, abatacept y tocilizumab es limitada para establecer conclusiones sobre la seguridad en el embarazo⁸⁶. [NE IV] Se ha demostrado que abatacept cruza la placenta. Certolizumab carece de la porción Fc del anticuerpo, no obstante, el fragmento Fab puede cruzar de forma pasiva la placenta en niveles bajos durante el primer trimestre⁹⁰. [NE III] No se debe iniciar o continuar abatacept, certolizumab, rituximab o tocilizumab durante el embarazo hasta que haya más información disponible⁸⁶. [GR D] Con abatacept se recomienda el uso de anticoncepción hasta 10 semanas después de retirado el fármaco⁸⁶. [GR D].

Tabla 3
Fármacos antirreumáticos en el embarazo y la lactancia

Fármaco	Categoría FDA	Compatible con la lactancia
Glucocorticoides	B	Sí, amamantar 4 horas después de la última dosis
Antiinflamatorios no esteroideos	B	Sí, con potencial incremento en el riesgo de ictericia y kernicterus
Inhibidores COX-2	C	Datos insuficientes
Hidroxicloroquina	C	Sí
Metotrexato	X	No
Leflunomida	X	No
Sulfasalazina	B,D	Sí con precaución
Azatioprina	D	No
Ciclofosfamida	D	No
Ciclosporina A	C	No
Ácido micofenólico	C	No
Agentes anti-TNF α	B	Información insuficiente, No
Anakinra	B	Información insuficiente, No
Rituximab	C	Información insuficiente, No

FDA: Food and Drug Administration.

En la mujer con enfermedad autoinmune que se encuentra lactando, ¿cuáles son los medicamentos antirreumáticos que se pueden emplear con mayor seguridad (tabla 3)?

La mayoría de los AINE se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna⁹¹. [NE IV] Se recomienda administrar la dosis de AINE inmediatamente después de la alimentación del seno materno, con el propósito de minimizar la exposición del bebé^{57,91,92}. [GR D]

Las concentraciones de prednisona y prednisolona son muy bajas en la leche materna incluso en dosis mayores de 20 mg por día⁶³. [NE III] La mujer con enfermedad autoinmune que recibe glucocorticoide puede continuar la alimentación con el seno materno^{57,86,92}. [GR C] Se recomienda amamantar 4 horas después de la ingestión de la dosis de glucocorticoide o tomarla inmediatamente después de lactar⁶³. [GR C]

La excreción de 6-mercaptopurina es baja en la leche materna. Estudios observacionales no analíticos concluyen que el uso de tiopurinas durante la lactancia es segura^{93–95}. [NE IV] El uso de azatioprina y 6-mercaptopurina parecen ser seguros durante la lactancia^{88,93,96}. [GR D]

No existe suficiente evidencia respecto a la seguridad de ciclosporina A durante la lactancia⁵⁷. [NE IV] No se recomienda el uso de ciclosporina durante la lactancia^{57,92}. [GR D]

No hay evidencia suficiente acerca de la seguridad de leflunomida durante la lactancia⁵⁷. [NE IV] Ante la limitada evidencia respecto a la seguridad de leflunomida durante la lactancia no se recomienda su uso^{86,92}. [GR D]

No existe evidencia en humanos respecto al uso de ácido micofenólico durante la lactancia^{76,78}. [NE IV] No se recomienda el micofenolato de mofetilo durante la lactancia^{76,78}. [GR D]

El metotrexato tiene una vida media prolongada y se deposita ampliamente en los tejidos hasta durante 4 meses^{63,86}. [NE IV] El uso de metotrexato durante la lactancia se encuentra contraindicado^{78,86,92}. [GR D]

La ciclofosfamida se excreta en la leche materna y puede causar supresión de la hematopoyesis en lactantes⁵⁷. [NE IV] No se debe emplear ciclofosfamida durante la lactancia materna^{57,63,92}. [GR D]

Existe poca evidencia (reportes de caso) del uso de anticuerpos anti-TNF α , moléculas de fusión anti-TNF α , abatacept, rituximab

y tocilizumab en la lactancia^{86,88,92}. [NE IV] No se recomienda el uso de agentes biológicos durante la lactancia hasta que haya más información disponible⁹². [GR D]

La administración materna de cumarínicos y heparina es segura para el recién nacido que recibe alimentación del seno materno⁹⁷. [NE IV] Se pueden emplear cumarínicos o heparinas como anticoagulantes durante la lactancia debido a su baja excreción en la leche materna⁹⁷. [GR C]

En la mujer embarazada con enfermedad autoinmune, ¿cuál es el riesgo fetal de la exposición a anticoagulantes orales y heparina?

El uso de cumarínicos durante el primer trimestre del embarazo (6 a 12 semanas) se asocia con malformación congénita aislada y embriopatía asociada a warfarina⁹⁸. [NE Ia] La warfarina atraviesa con facilidad la placenta, debido a su bajo peso molecular, por lo que se asocia con hemorragia intracranial⁹⁷. [NE IV] La exposición *in utero* a warfarina se ha asociado con labio y paladar hendido, atresia o estenosis de coanas, microftalmia, atrofia óptica, catarata, coartación de la aorta, *situs inversus*, pulmones bilobulados, así como hipoplasia de extremidades⁹⁷. [NE IV] No se debe administrar warfarina durante el primer trimestre del embarazo^{97,98}. [GR D] En ensayos clínicos se ha mostrado que el uso de heparina de bajo peso molecular durante el embarazo permite la disminución de la tasa de pérdidas fetales recurrentes en pacientes con trombofilia⁹⁹. [NE Ia] El tratamiento materno con cumarínicos y heparina es seguro para el recién nacido que recibe alimentación del seno materno⁹⁷. [NE IV] Se recomienda el uso de heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular, como los anticoagulantes preferidos para uso durante el embarazo, ya que debido a su peso molecular no tienen paso transplacentario⁹⁷. [GR D]

Comentario final

La presente guía de práctica clínica puede ser fácil de difundir e implementar pero puede ser difícil de aplicar por diversas razones en el contexto de nuestro entorno sociocultural. Las pacientes tienen poca cultura acerca del impacto del embarazo en enfermedades reumáticas autoinmunes y en algunos sectores existe un acceso incompleto a los servicios de salud. Por otro lado, el conocimiento limitado de médicos no reumatólogos del efecto del embarazo sobre la enfermedad autoinmune y viceversa también puede ser una limitación en su completa aplicación. Esto requiere de una intervención educativa intensa en nuestra población para generar un cambio que redunde en una mejor atención de este grupo de pacientes, por lo que confiamos en que el presente manuscrito colabore en este cambio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El Colegio Mexicano de Reumatología recibió un apoyo educacional irrestricto de la empresa UCB. El personal que labora en

UCB no tuvo ninguna injerencia con la información vertida en este manuscrito ni participó en las reuniones del grupo de trabajo.

Bibliografía

- Golding A, Haque U, Giles J. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin N Am*. 2007;33:319–43.
- Álvarez-Nemegyei J, Cervantes-Díaz MT, Ávila-Zapata F, Marín-Ordoñez J. Desenlace obstétrico antes y después del inicio de la artritis reumatoide. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49:599–604.
- Clowse ME. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Practice Res Clin Rheumatol*. 2010;24:373–85.
- Farr SL, Folger SG, Paulen ME, Curtis KM. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception*. 2010;82:64–71.
- De Man YA, Dolhain RJE, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a Nationwide Prospective Study. *Arthritis Care Res*. 2008;59:1241–8.
- Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:195–212.
- Barett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum. Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1219–27.
- Straub RH, Buttgereit F, Cutolo M. Benefit of pregnancy in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:801–3.
- Barbhaiya M, Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol*. 2013;149:225–35.
- Ostensen M, Förger F, Villiger PM. Cytokines and pregnancy in rheumatic diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1069:353–63.
- Muñoz-Valle JF, Vázquez-del Mercado M, García-Iglesias T, Orozco-Barocio G, Bernard-Medina G, Martínez-Bonilla G, et al. Th1/Th2 cytokine profile in pregnant rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2003;131:377–84.
- Williams Zev. Inducing tolerance to pregnancy. *N Engl J Med*. 2012;367:1159–61.
- Rak JM, Maestroni L, Balandraud N, Guis S, Boudinet H, Guzian MC, et al. Transfer of shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:73–80.
- de Man YA, Hazes JMW, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJ. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2007;57:716–22.
- De Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, Timmemans SP, Hooijkaas H, Hazes JM, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:420–3.
- Lin HC, Chen SF, Lin HC, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:715–7.
- De Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3196–206.
- Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a danish and swedish nation wide prevalence study. *J Intern Med*. 2010;268:329–37.
- Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide [actualizado 2013; consultado 20 Jul 2013] Disponible en: <http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR.2007/Menu0.Principal.php>
- Martínez López JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:678–84.
- Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2003;30:241–6.
- Calvo Alén J. Management of difficult clinical situations in patients with rheumatoid arthritis: Pregnancy. *Reumatol Clin*. 2009;5 Suppl 1:48–52.
- Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow WS, Chao CP, Ash JY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10:705–14.
- Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7:284–98.
- Bykerk V, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012;39:1559–82.
- Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 3:iii28–31.
- Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2009;61:587–92.
- Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009;36:635–41.
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1010–5.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306.
- Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550–8.
- Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2539–49.
- Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22:203–12.
- Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:273–8.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:287–97.
- Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:332–8.
- Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2009;33:92–8.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330:565.
- Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. CD002859.
- Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:281–8.
- Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166:1318–23.
- Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood*. 2011;117:6948–51.
- Dendrinou S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104:223–5.
- Lockshin MD. Anticoagulation in management of antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. *Clin Lab Med*. 2013;33:367–76.
- Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:203–7.
- Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2011;128:77–85.
- Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2311–8.
- Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2011;117:691–703.
- Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1684–9.
- Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, Carbillon L, Motta M, Vicaut E, et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:217–22.
- Boffa MC, Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. *Lupus*. 2007;16:634–41.
- Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1623–30.
- Adams K, Bombardier C, van del Heijde D. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2012; suppl. 90:59–61.
- Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:259–61.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003;327:368.
- Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int*. 2011;31:445–9.

57. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:209.
58. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ.* 2011;183:796–804.
59. Bay Bjorn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Therap.* 2014;21:73–80.
60. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, MacGregor S, Parrilla BV, Davies J, et al. Single vs weekly course of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. *JAMA.* 2001;286:1581–7.
61. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hawson SQ, Ohlsson A, Kelly EN, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MAC): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:2143–51.
62. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estany X, Saling E, et al. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med.* 2008;36:191–6.
63. Temprano KK, Bradlamuni R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:112–21.
64. Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatric Rheumatol.* 2009;7:1–9.
65. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: Double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001;10:401–4.
66. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reproductive Toxicol.* 2008;25:271–5.
67. Nørgård BM. Birth outcome in women with ulcerative colitis and Crohn's disease, and pharmacoepidemiological aspects of anti-inflammatory drug therapy. *Dan Med Bull.* 2011;58:B4360.
68. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:656–61.
69. Nørgård B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sørensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:483–6.
70. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis.* 2013;19:15–22.
71. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejop F, Inglesias E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF α during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:433–40.
72. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.* 2001;71:1051–5.
73. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1494–503.
74. Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Jiménez JL, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2085–94.
75. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava®); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology.* 2001;63:106–12.
76. Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrads of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reproductive Toxicol.* 2009;28:105–8.
77. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women Health.* 2010;6:431–42.
78. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:206–18.
79. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy. Safety considerations in pharmacological management. *Drugs.* 2011;71:1973–87.
80. Harward LE, Mitchell K, Pieper C, Copland S, Criscione-Schreiber LG, Clowse MEB. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease. *Lupus.* 2013;22:81–6.
81. Clowse MEB, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Women Health.* 2009;18:311–9.
82. Christopher V, al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transplant.* 2006;12:1138–43.
83. Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2591–602.
84. Crijns HJ, Jentink J, Garne E, Gispens-de Wied CC, Straus SM, de Jong-van den Berg LT, EUROCAT Working Group. The distribution of congenital anomalies within the VACTERL association among tumor necrosis factor antagonist-exposed pregnancies is similar to the general population. *J Rheumatol.* 2011;38:1871–4.
85. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornov A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol.* 2014;43:78–84.
86. Østensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nature Rev Rheumatol.* 2009;5:382–90.
87. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:470–5.
88. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1426–38.
89. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011;117:1499–506.
90. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:286–92.
91. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg.* 2013;116:1063–75.
92. Østensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:400–6.
93. Angelberger S, Reinisch W, Messerchmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis.* 2011;5:95–100.
94. Christensen LA, Dahierup F, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:1209–13.
95. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflam Bowel Dis.* 2010;16:681–95.
96. Juanola Roura X, Ríos Rodríguez V, de la Fuente de Dios D. Fármacos durante el embarazo y métodos contraceptivos en enfermedades reumáticas. *Nuevas aportaciones. Reumatol Clin.* 2010;6:43–8.
97. Yurdakök M. Fetal and neonatal effects of anticoagulants used in pregnancy: a review. *Turk J Pediatr.* 2012;54:207–15.
98. Malik HT, Sepehrpour AH, Shipolini AR, McCormack DJ. Is there a suitable method of anticoagulation in pregnant patients with mechanical prosthetic heart valves. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15:484–8.
99. Giancotti A, La Torre R, Spagnuolo A, D'Ambrosio V, Cerekja A, Piazze J, et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:1191–4.